



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11171768 A**(43) Date of publication of application: **29 . 06 . 99**

(51) Int. Cl.

A61K 31/405
A61K 9/06(21) Application number: **09281658**(22) Date of filing: **15 . 10 . 97**(71) Applicant: **TAISHO PHARMACEUT CO LTD**(72) Inventor: **OTSUKI TOMOHIRO**
KIUCHI CHIKAKO
YOSHINO YOSHIKO**(54) ANTIPHLOGISTIC-SEDATIVE MEDICINE FOR EXTERNAL USE****(57) Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine maintaining the percutaneous absorption property of indomethacin and improving the stability of indomethacin by including α -type crystal indomethacin.

SOLUTION: This antiphlogistic-sedative medicine for external use contains indomethacin existing as α -type crystal in a base agent, for example, by a method

comprising mixing an indomethacin suspension (prepared by homogeneously dispersing indomethacin, a water-soluble polymer, a moisturizing agent, a surfactant, an antiseptic, etc., in a solvent) with a water-soluble gel preferably in a weight ratio of 70:30 to 95:5. The indomethacin is preferably added usually in an amount of 1-40 wt.% to the above-described suspension or usually in an amount of 0.1-2 wt.% to the medicine. The water-soluble polymer is preferably added usually in an amount of 3-30 wt.% to the medicine.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171768

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl.⁹

A 6 1 K 31/405
9/06

識別記号

F I

A 6 1 K 31/405
9/06

H

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平9-281658

(22) 出願日

平成9年(1997)10月15日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 大槻 智宏

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 木内 千賀子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 吉野 佳子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛外用剤

(57) 【要約】

【解決手段】 α 型結晶インドメタシンを含有する外用剤、及びインドメタシンの懸濁液を水溶性ゲルに添加することを特徴とする α 型結晶インドメタシン含有外用剤の製造方法。

【効果】 インドメタシンの経皮吸収性を維持しつつ、インドメタシンの安定性を改善したインドメタシン含有外用剤が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 α 型結晶インドメタシンを含有する外用剤。

【請求項2】 インドメタシンの懸濁液を水溶性ゲルに添加することを特徴とする α 型結晶インドメタシン含有外用剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インドメタシン含有外用剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】消炎鎮痛作用をもつインドメタシンを含有した外用剤は既に知られている。インドメタシンは一般に経皮吸収性が悪く、そのため、従来の外用剤は溶解剤を使用するなどによってインドメタシンを溶解型で配合するなどして、経皮吸収性を向上させる試みが行われている。しかしながら、溶解型のインドメタシンは加水分解により安定性に欠ける。また、インドメタシンには、結晶多形により α 型（針状結晶）、 β 型及び γ 型（板状結晶）が存在し、 γ 型が安定形、 α 型が準安定形として知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、製剤からのインドメタシンの経皮吸収性を維持しつつ、インドメタシンの安定性を改善したインドメタシン含有外用剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、基剤中に α 型結晶としてインドメタシンを含有させると経皮吸収性がよいばかりでなく、インドメタシンの安定性も良好であることを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、 α 型結晶インドメタシンを含有する外用剤、及びインドメタシンの懸濁液を水溶性ゲルに添加することを特徴とする α 型結晶インドメタシン含有外用剤の製造方法である。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明において、インドメタシンは基剤中で α 型結晶として存在すればよく、製剤原料として必ずしも α 型結晶インドメタシンを使用する必要はなく、粉末又は3種類あるいずれの結晶形のインドメタシンを製剤原料として用いてもよい。インドメタシンを基剤中で α 型結晶として存在させる手段としては、例えば、インドメタシンの懸濁液を水溶性ゲルに添加する方法が挙げられるが、ここで用いる水溶性ゲルは、架橋可能で、ゲル化可能な水溶性高分子からつくられ、温度等の外的条件により適度な粘着性を呈するものであれば特に制限はない。当該水溶性ゲルは、例えば、水溶性高分子、安定化剤、保湿剤、pH調整剤、佐薬及び必要に応じて架橋剤を配合し、調製することができる。

【0006】このようにして得られる水溶性ゲルに、インドメタシンの懸濁液を添加して、均一になるまで混合することにより、 α 型結晶としてインドメタシンを含有する膏体を得ることができる。水溶性ゲルとインドメタシン懸濁液との配合割合は、重量比で通常70:30～95:5、好ましくは80:20～90:10である。

【0007】インドメタシンの α 型結晶の確認は、偏光顕微鏡による目視での確認と、赤外分光光度計により行うことができる。前記インドメタシンの懸濁液は、溶媒がアルコール、例えばエタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ブチレングリコールであれば特に制限はない。当該懸濁液は、例えば、インドメタシン、水溶性高分子、保湿剤、界面活性剤、防腐剤など、及び必要に応じて、吸着剤、架橋剤などを溶媒（但し、水溶液を除く）に均一に分散させることにより調製することができる。

【0008】インドメタシンの配合割合は、懸濁液に対して、通常1～40重量%、好ましくは2～20重量%であり、製剤中、通常0.1～2重量%、好ましくは0.3～1重量%である。

【0009】本発明の外用剤の剤形としては、例えばゲルクリーム、貼付剤が挙げられる。水溶性高分子としては特に制限はなく、例えば、天然ポリマーとしてゼラチン、アルギン酸塩、コーンスターチ、トラガントゴム、カゼイン、ペクチン等；半合成ポリマーとしてメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、カルボキシメチルデンプン等；合成ポリマーとしてポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸等を単独で又は2種以上組み合わせ用いることができる。水溶性高分子の配合割合は、製剤中、通常3～30重量%、好ましくは7～15重量%である。

【0010】安定化剤としては特に制限はなく、例えば、亜硫酸ナトリウム等の無機酸及びその塩；ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ニトリロ三酢酸、シクロヘキサンジアミン四酢酸、グリシン、シュウ酸、酒石酸、乳酸等の錯塩形成能を有する有機酸及びその塩を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。

【0011】架橋剤としては特に制限はなく、例えばアルミニウムグリシネート、水酸化アルミニウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、カリ明パン、硫酸第二鉄、硫酸マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化第二鉄、ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミ

ニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム等の水溶性又は難溶性の多価金属塩を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。

【0012】吸着剤としては特に制限はなく、例えばカオリン、酸化チタン、酸化亜鉛、ベントナイト、無水ケイ酸、シクロデキストリン等を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。保湿剤としては特に制限はなく、例えばグリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール400、乳酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。

【0013】界面活性剤としては特に制限はなく、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピルアルキルエーテル、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。防腐剤としては特に制限はなく、例えばパラオキシ安息香酸エステル類を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。

【0014】pH調整剤としては特に制限はなく、例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸等を単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。また、本発明の外用剤には、必要に応じて、前記成分に加えて佐薬、例えば、消炎鎮痛剤のサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール等のサリチル酸エステル類、イブプロフェン、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルレチン酸、グリチルリチン等；抗ヒスタミン剤のジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等；引赤剤のトウガラシ及びその抽出エキス、ノニル酸ワニルアミド、ニコチン酸ベンジル等；局所麻酔剤のアミノ安息香酸エチル、リドカイン、ジブカイン等；ビタミン剤として酢酸トコフェロール、ビオチン、ビタミンB類等；清涼化剤のカンフル、メントール、ハッカ油等；生薬成分としてショウキョウ、カンキョウ、シャクヤク、ニンジン、トウキ及びその他の抽出物を配合することができる。

【0015】前記の膏体を支持体に展延し、膏体表面をプラスチックフィルムで被覆することにより、パップ剤を製造することができる。また、ゲルクリームは、次のようにして製造することができる。油相成分（防腐剤、界面活性剤、主薬成分、保湿剤、安定化剤）を加温溶解し、室温まで冷却し油相とする。一方、水に水溶性高分子を溶解混合し、水溶性高分子を膨潤させて水相とする。前記油相と水相を室温にて混合することにより、ゲルクリームを製造することができる。

【0016】

【実施例】以下、実施例及び試験例により本発明を更に

具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されるものではない。

（実施例1）ポリアクリル酸6重量部、D-ソルビトール15重量部及びカルボキシビニルポリマー2重量部に水50重量部を加えて、更に酒石酸1.5重量部を加えて混合し水溶性ゲルを作成した。同時にプロピレングリコール8重量部にモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン0.5重量部、酢酸トコフェロール3重量部及びバラオキシ安息香酸エチル0.05重量部を合わせて加温溶解後、水酸化アルミニウム0.5重量部、ポリアクリル酸ナトリウム3重量部及び粉末インドメタシン1重量部を加えて均一になるまで分散させ、インドメタシン懸濁液を作成した。作成した水溶性ゲルにインドメタシン懸濁液を加えて均一になるまで混合した。この膏体を不織布に塗布後、ライナーを貼り合わせて裁断し、パップ剤とした。本パップ剤にはα型結晶インドメタシンが含有されていることを偏光顕微鏡及び赤外分光光度計により確認した。また、インドメタシンを溶解型として含有する市販のパップ剤を比較例とし、以下の試験に供した。

【0017】（試験例1）ラット摘出皮膚透過性試験 剥離した雄性ヘアレスラットの腹部皮膚に直径2cmの大きさに切断した製剤（実施例1及び比較例）を貼り付け、フランツ型拡散セルに装着し、レシーバー側にリン酸緩衝液（pH7.4）を3ml入れた。経時的にレシーバー液中に透過したインドメタシンの量を測定した。結果を図1に示す。インドメタシンをα型結晶として含有する実施例1のパップ剤と、溶解型として含有する比較例のパップ剤について、ラット摘出皮膚でのインドメタシン透過性を比較すると、α型結晶として含有した実施例1のパップ剤の方が良好な皮膚透過性を示した。

【0018】（試験例2）安定性試験

実施例1及び比較例の製剤を5枚1袋とし、40℃75%RHの条件下で8ヶ月保存し、膏体中のインドメタシンの安定性を評価した。結果を表1に示す。

【0019】

【表1】

	直 後	40℃75%RH		
		3カ月	6カ月	8カ月
実施例1	99.5	103.8	98.6	101.6
	100.4	101.7	98.1	103.3
	100.4	102.3	101.9	103.8
比較例	101.7	91.4	88.6	81.6
	100.7	92.3	88.1	83.3
	101.2	93.3	89.9	83.8

単位：対仕込み%（液体クロマトグラフィーで測定）

【0020】インドメタシンの安定性ではα型結晶として含有する実施例1のパップ剤は、40℃75%RHの条件下で8ヶ月保存してもインドメタシンの安定性が保たれているのに対し溶解型として含有する比較例のパッ

ブ剤では、安定性が悪いことが示された。

【0021】

【発明の効果】本発明によれば、インドメタシンの経皮吸収性を維持しつつ、インドメタシンの安定性を改善したインドメタシン含有外用剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

*

* 【図1】実施例1及び比較例のパップ剤のラット摘出皮膚透過性試験の結果を示す図である。

【符号の説明】

▲ 実施例1
△ 比較例

【図1】

